

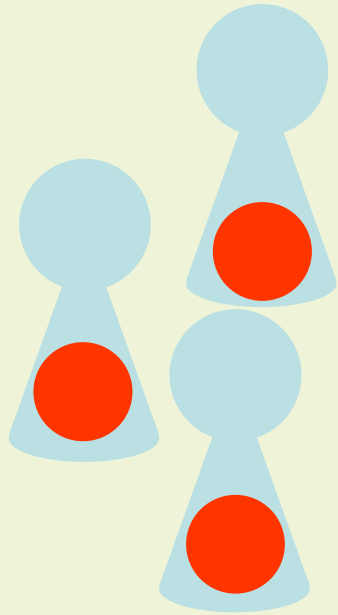


# Zielgerichtete Therapie von Malignomen

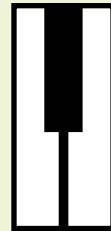
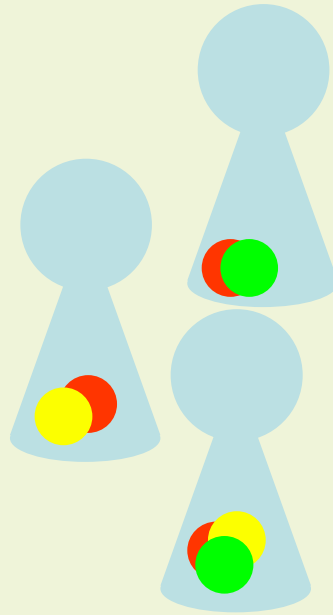
- Traum oder Vision? -

Gerhard Schaller

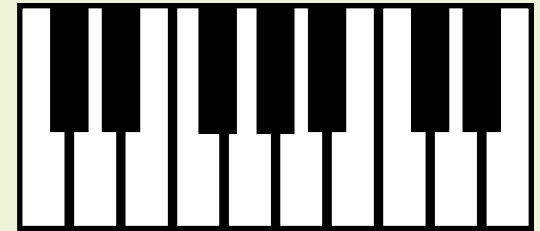
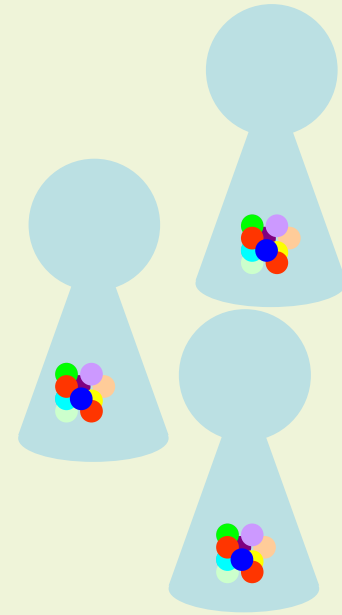
im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder  
München-Nymphenburg



Chemotherapie



Chemotherapie  
Hormontherapie  
Antikörpertherapie  
small molecules



tailored  
therapy

Steroidhormon

Wachstumsfaktor

Zytoplasma

Wachstumsfaktor-  
rezeptor

Cyclin

CDK

Rb

Transkriptions-  
faktoren

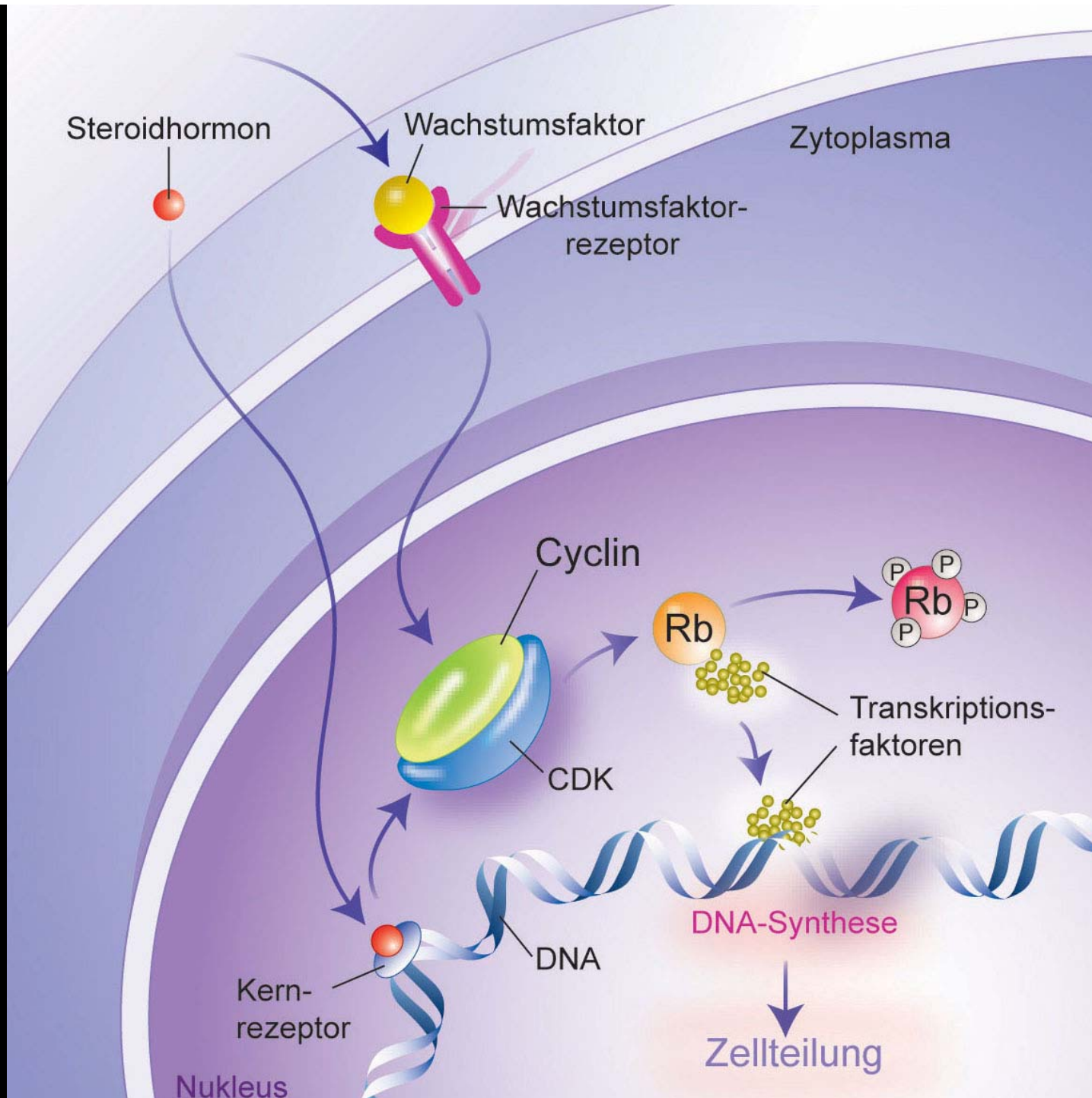
DNA-Synthese

Kern-  
rezeptor

DNA

Zellteilung

Nukleus



## Problem 1

Das Tumorgeschehen ist wesentlich komplexer als daß es sich auf einige wenige zelluläre Faktoren reduzieren läßt.

## Phase II Study with Capecitabine and Trastuzumab in HER2-overexpressing Metastatic Breast Cancer pretreated with Anthracyclines and/or Taxanes

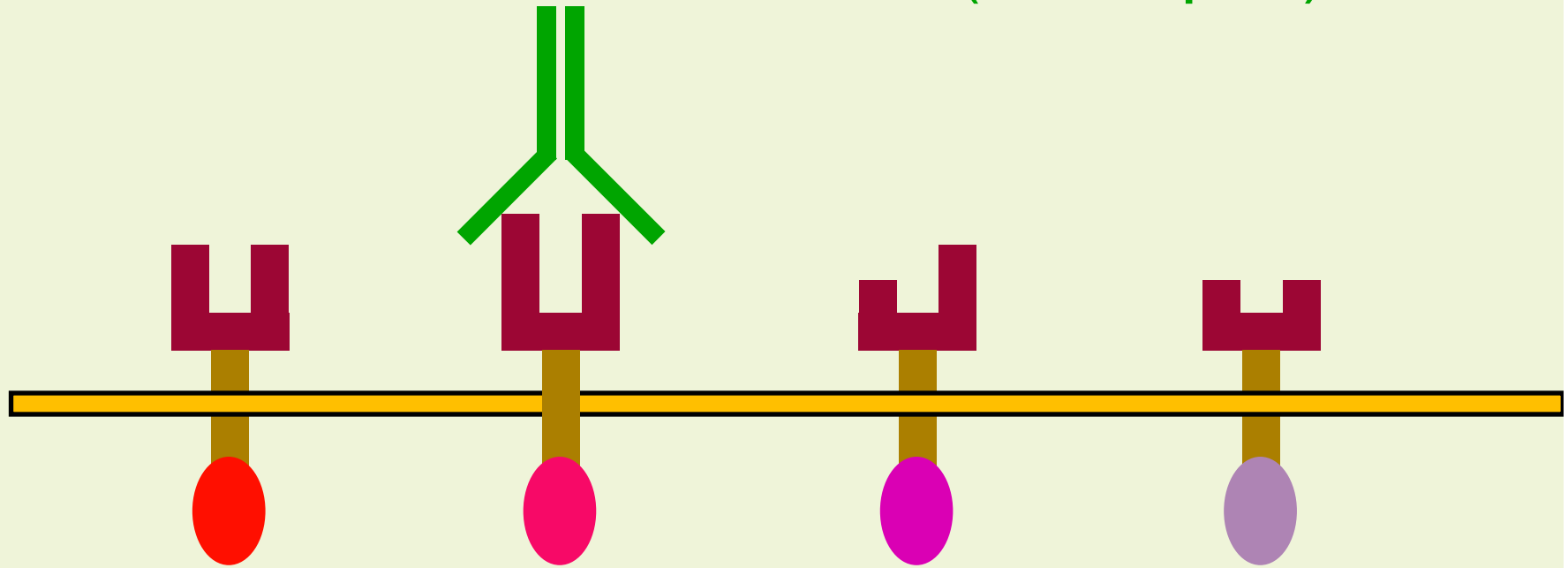
Schaller G<sup>1</sup>, Fuchs I<sup>3</sup>, Gonsch T<sup>3</sup>, Weber J, Kleine-Tebbe A<sup>3</sup>, Conrad B, Klare P, Hindenburg HJ, Ruhmland B, Lakner V, Hinke A<sup>2</sup>, Bangemann N<sup>3</sup>

<sup>1</sup>BCI - Breast Care Institute, Munich, <sup>2</sup>WiSP Research Institute, Langenfeld, <sup>3</sup>Dept. of Gynecology and Obstetrics, Charité, Berlin, and participating outpatient units, Germany.

Journal of Clinical Oncology, August 2007

# Human Epidermal Growth Factor Receptor

Trastuzumab (Herceptin)



HER1  
(EGFR)

HER2

HER3

HER4

Darm

Capecitabin (Xeloda)

Leber

Capecitabin

Carboxylesterasen

5` -Desoxy-5-Fluorocytidin

Cytidin-Desaminase

5` -Desoxy-5-Fluorouridin

Tumor

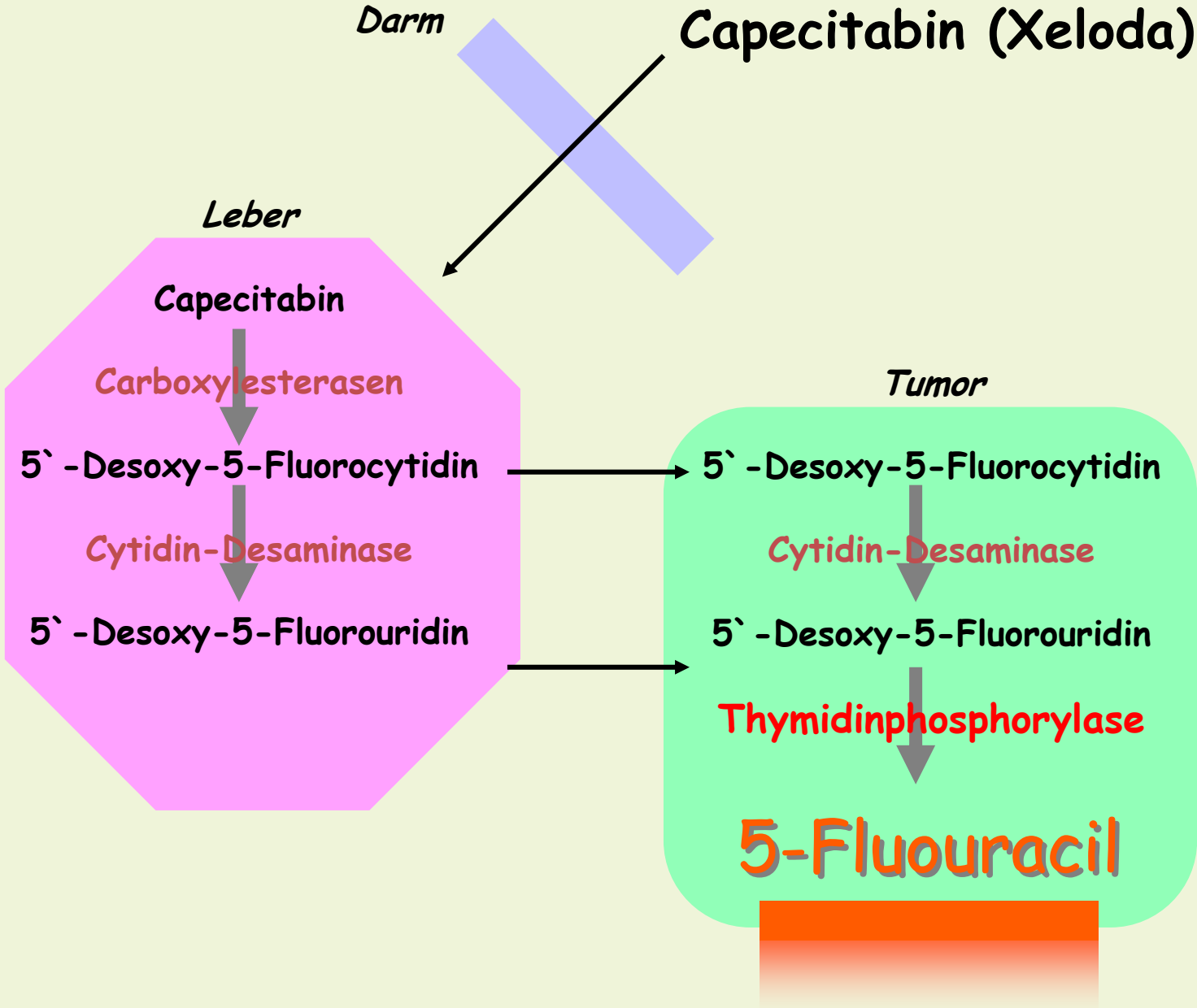
5` -Desoxy-5-Fluorocytidin

Cytidin-Desaminase

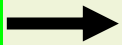
5` -Desoxy-5-Fluorouridin

Thymidinphosphorylase

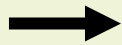
5-Fluouracil



austherapiertes  
Mammakarzinom



?



**Xeloda**

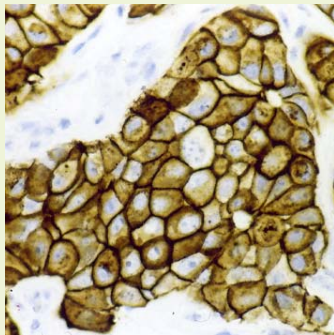
CR4 (15%)

PR8 (30%)

SD9 (39%)

PD2 ( 9%)

Drop-out4 (15%)



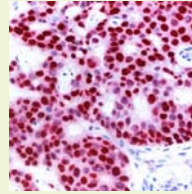
**Herceptin**

27

Beobachtungszeit 4 Jahre

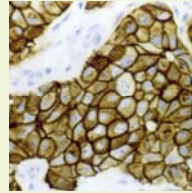


Östrogenrezeptor



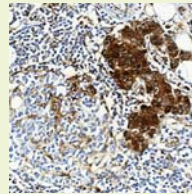
antihormonelle Therapie

HER-2



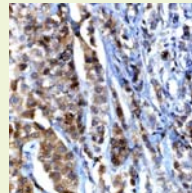
Herceptin

Thymidinphosphorylase



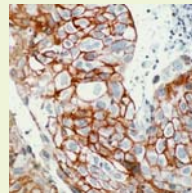
Xeloda<sup>®</sup>

VEGF



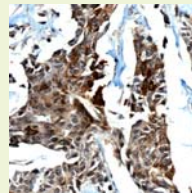
Avastin<sup>®</sup>

EGFR



Erbitux<sup>®</sup>

COX-2



Celebrex<sup>®</sup>

## Problem 2

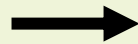
Statistische Verfahren können die Bedeutung multifaktorielle Prozesse nicht abbilden.

# Mathematik unscharfer Systeme

Prof. Dr. Klaus Truemper  
University of Texas at Dallas

„Die Bedeutung eines Faktors oder einer  
Faktorenkombination ergibt sich dabei nicht aus  
seiner Häufigkeit sondern aus seinem Kontext.“

14 Pat.  
von 27



TP\_Tumor  
TP\_Gewebe  
TP\_gesamt  
HER2  
VEGF  
COX2  
Keratin 18  
Hormonrezeptoren  
Therapie  
Histologie  
TNM-Status  
Metastasen  
Grading  
Alter  
Ansprechen

Time to Progression (TTP)  
Überlebenszeit (SURV)



TP\_Gewebe  $\geq 6$   
K18  $\geq 9$



TP\_Gewebe  $\geq 6$   
COX2  $\leq 2$

# Molekulare Therapieziele beim Brustkrebs

hormonelle Ziele

nicht-hormonelle Ziele

Nukleäre Rezeptoren

Signaltransduktion

Zellzyklus  
Apoptose

Angiogenese

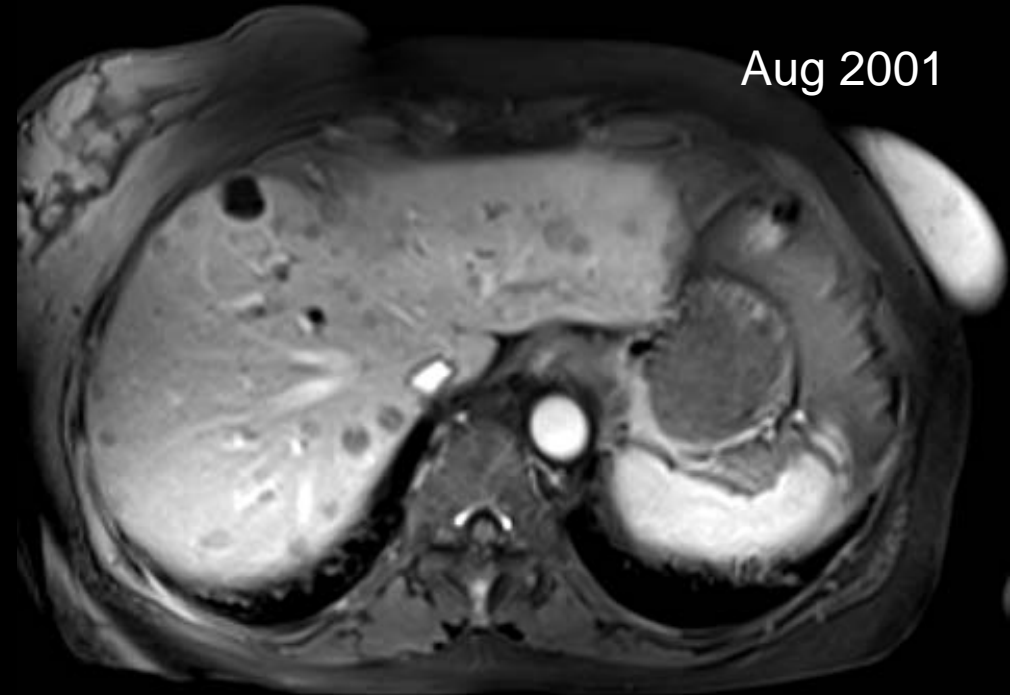
Zelldifferenzierung

Zellwachstum

Zellteilung

Interaktion mit dem  
Mikroenvironment

Aug 2001



62-jährige Pat.  
10/99 Mastektomie +ax. Diss.  
pT2, pN1biii (7/15), M0, G3  
ER +, PR +, HER2 3+

4xEC, 4xTaxol, Radiatio, Tamoxifen

8/01 Lebermetastasen

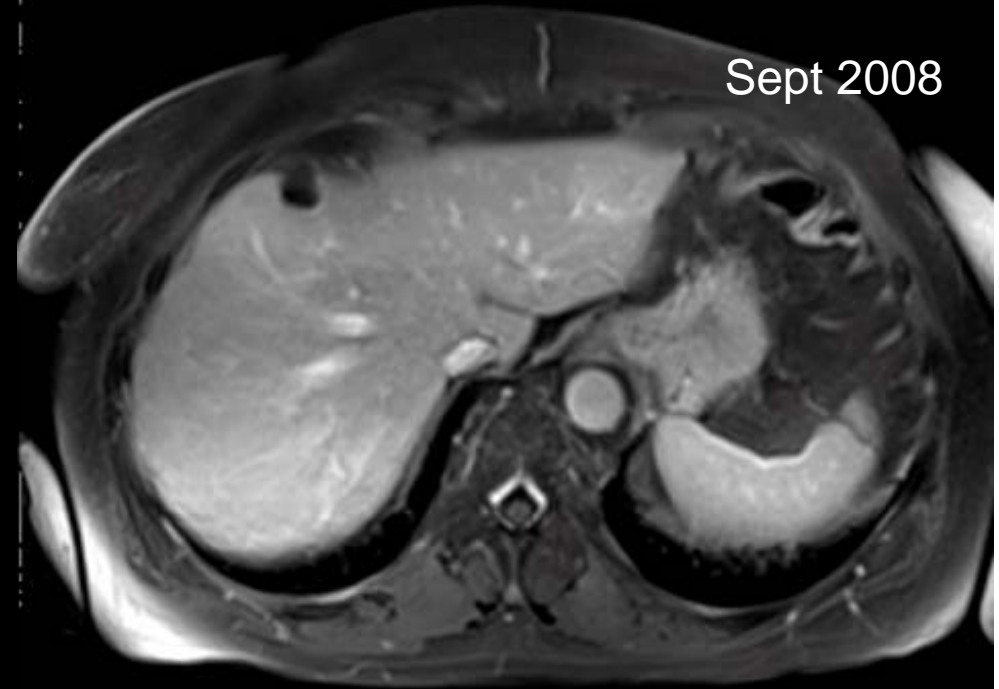
Einschluß Herceptin Xeloda-Studie

Komplette Remission  
nach 3 Monaten

TP 9/12, COX2 2/12, K18 pos.

Rezidivfrei seit 7 Jahren

Sept 2008



41-jährige Pat.

4/07 BET ax. Diss.  
PT2 pN1a (2/20) G3  
ER 12/12, PR 0/12, HER2 0

6xFEC

Aromatasehemmer+Faslodex

10/07 subkutane Mastektomie mit DIEP

Radiatio der linken Thoraxwand

3/08 Lokalrezidiv mit Op

9/08 komplette Destruktion des Brustbeins

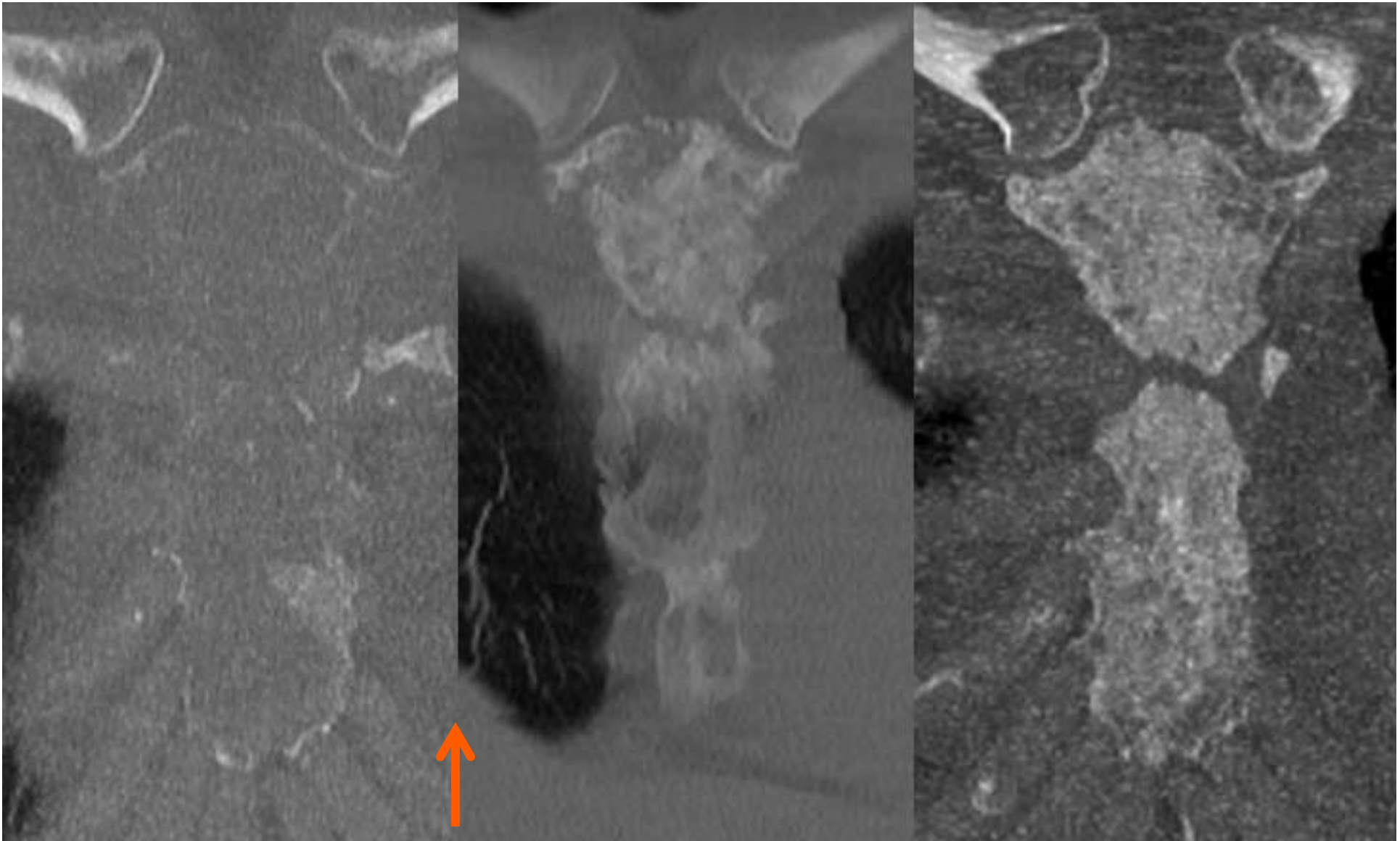
Er $\alpha$	12	Zelldifferenzierung
Er $\beta$	8	
PR	8	
Keratin 18	12	

COX2	8	Mikroeviroment
TP	3	
VEGF	12	

HER2	0	Zellwachstum
EGFR	0	
Vimentin	0	

Ki-67	30%	Zellteilung
-------	-----	-------------





09.09.08

Avastin  
Xeloda  
Celebrex

24.11.08

20.01.09

56-jährige Pat.  
9/06 Laps

CASA U/ml

27

Serös-papilläres Ovarial-Ca  
Extraovarieller Genese

15

10/06-1/07 5 x Taxol/Carboplatin q3

3

3/08 Tastbefund

64

4/08 Laparotomie

pT3, pN0, R1, G3

19

25,5

VEGF, TP, COX2 stark exprimiert

32,4

8/08 Avastin, Xeloda, Celebrex

11,3

## Problem 3

Zielgerichtete Therapie ohne Nachweis der Ziele ist sinnlos.

## Lösungen für eine erfolgreiche neue Krebstherapie:

- Obligater Nachweis der Zielsubstrate
- Erstellen von Expressionsprofilen
- Individuelle Medikamentenkombinationen
- Neue Zulassungsverfahren für Medikamente